Université de Lausanne – Faculté de Médecine
Institut d'Anatomie pathologique
Direction: Prof. D. Gardiol et Prof. L. Ozzello

LES GRANULOMES TUBERCULOIDES HEPATIQUES

Travail fait sous la direction du Prof. D. Gardiol

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

WILLY CORTHAY

Médecin diplômé de la Confédération suisse
originaire d'Etoy VD

Imprimerie A. MINGARD
Lausanne
1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546809_0018

Université de Lausanne – Faculté de Médecine
Institut d'Anatomie pathologique
Direction: Prof. D. Gardiol et Prof. L. Ozzello

LES GRANULOMES TUBERCULOIDES HEPATIQUES

Travail fait sous la direction du Prof. D. Gardiol

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

WILLY CORTHAY

Médecin diplômé de la Confédération suisse
originaire d'Etoy VD

Imprimerie A. MINGARD
Lausanne
1975

Université de Lausanne

Faculté de Médecine

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de M. le professeur

D. GARDIOL & M. le Docteur J.R. Hofstetter, prof. associé

et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

"Les granulomes tuberculoïdes hépatiques"

présentée par Monsieur Willy CORTHAY,

médecin diplômé de la Confédération suisse

pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 17 juin *19* 75

Le Doyen :

Prof. G. Candardjis

UNIV. LEIDEN BIBL.

RESUME

Le matériel de biopsies de foie de l'Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Lausanne a été revu. Soixante-quatorze cas de granulomes tuberculoïdes hépatiques (GTH) représentant 83 biopsies ont été retenus (1,2% de l'ensemble des biopsies hépatiques de 1958 à 1973).

Etiologiquement la tuberculose ou la sarcoïdose sont impliquées dans les deux tiers des cas. Dans 10 observations (13%), il n'a pas été possible de déterminer la cause des GTH, même après recherche approfondie par la clinique.

L'analyse des caractères histologiques particuliers des GTH ne donne des indications étiologiques, le plus souvent relatives, que dans une minorité des cas.

L'évolution des GTH dépend principalement de l'évolution clinique de l'affection causale.

Deux observations permettent de suggérer une association non fortuite entre hépatite chronique et GTH.

INTRODUCTION

Depuis longtemps, l'histologiste s'est efforcé de classer les inflammations granulomateuses en différentes catégories dans le but de leur donner une plus grande spécificité. C'est grâce aux travaux de Klatskin et Yesner (25) que, dans le foie, le granulome tuberculoïde (GT) a été nettement différencié du granulome rétothélial ou granulome histiocytaire (18) et a de ce fait acquis une valeur diagnostique plus grande.

Le but de ce travail est d'établir le degré de fréquence et de signification étiologique de l'hépatite granulomateuse dans notre matériel de biopsies, d'étudier les caractères histologiques particuliers et l'évolution du granulome tuberculoïde dans le foie ainsi que ses relations possibles avec des lésions hépatiques associées.

MATERIEL ET METHODES

Parmi les 6926 biopsies de foie (BF), examinées à l'Institut de pathologie de Lausanne pendant la période 1958-1973, les cas diagnostiqués comme granulomes hépatiques ont été revus. Les granulomes rétothéliaux, lipophagiques, à corps étrangers et les autres granulomes non spécifiques ont été écartés. Nous n'avons gardé que les granulomes tuberculoïdes (ou à cellules épithélioïdes) correspondant à la définition suivante:

1. Le granulome tuberculoïde est essentiellement constitué par des cellules épithélioïdes, associées ou non à des cellules géantes multinuclées.
2. Il a un diamètre égal ou supérieur à 100 u.
3. Il est nettement délimité des éléments tissulaires voisins, souvent par une enveloppe collagène ou une couronne lymphocytaire.

Nous avons finalement retenu 83 biopsies (75 médicales, 8 chirurgicales) pratiquées chez 74 patients. Quatre de ces derniers ont été subséquemment autopsiés. Les coupes histologiques ont été étudiées à l'aide de 3 colorations: hémalunéosine, van Gieson (collagène), réactif de Perls (hémosidérine). Dans certains cas, une recherche de BK a été effectuée (Ziehl, fluorescence).

Le dossier clinique de chaque patient a été soigneusement examiné en vue de déterminer l'étiologie de la maladie granulomateuse en cause.

Nous remercions les Professeur L. Freedmann et P. Magnenat et les Drs. F. Favez et J-R. Hofstetter, Professeurs associés, d'avoir aimablement mis à notre disposition les dossiers cliniques respectifs.

RESULTATS

Les 83 biopsies où la présence de granulomes tuberculoïdes a été constatée représentent 1,2% de l'ensemble des biopsies hépatiques considérées.

1. Fréquence des différentes étiologies (tableau 1)

La sarcoïdose et la tuberculose sont les deux étiologies principales, impliquées dans environ 66% des cas. Un de nos cas présente au moment de la

biopsie simultanément une sarcoïdose et une tuberculose. La maladie de BBS (Mantoux négatif, anticorps anti-Kveim positifs, lymphotoxicité du sérum, etc...) précède de deux ans la tuberculose (pulmonaire et méningée avec BK dans les expectorations). Nous avons classé arbitrairement ce cas comme sarcoïdose. Les 34% restants se partagent entre:

a) Les autres étiologies diagnostiquées par examen clinique (8%).
b) Les cas restés sans étiologie (26%), groupant, d'une part, les cas perdus de vue par la clinique (13%) et, d'autre part, ceux où aucune étiologie n'a pu être trouvée malgré des recherches cliniques approfondies (13%).

Tableau 1:

Répartition selon l'étiologie de 83 biopsies hépatiques

ETIOLOGIE	Nombre de biopsies	Nombre de patients
TUBERCULOSE	29	26
SARCOIDOSE	25	22
BRUCELLOSE	3	3
FIEVRE Q	1	1
HODGKIN	1	1
CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE	2	1
ETIOLOGIE INCONNUE	22	20
TOTAL	83	74

2. Caractères histologiques particuliers (tableau 2)

L'étude microscopique de 17 BF (faites chez 16 patients) a révélé l'existence de granulomes tuberculoïdes hépatiques présentant un ou plusieurs caractères histologiques particuliers (nécrose, fibrohyalinose, inclusions cytoplasmiques).

Tableau 2:

Caractères histologiques particuliers des granulomes en fonction de l'étiologie.

Etiologie	Nombre total cas	Necrose	BK	Fibro-hyalinose	Inclusions cyto-plasmiques
TUBERCULOSE	26	6 cas	1 cas	1 cas	0 cas
SARCOIDOSE	22	0 cas	–	7 cas	5 cas
ETIOLOGIE INCONNUE	20	0 cas	–	2 cas	0 cas

a) **Nécrose**
Sur 6 biopsies de foie (BF) on dénombre un ou plusieurs granulomes centrés par une plage nécrotique: le diagnostic clinique est 6 fois celui de tuberculose. Au plus fort grossissement cette nécrose se présente dans 4 cas comme une nécrose fibrinoïde d'aspect grumeleux, acellulaire et prenant bien l'éosine. De rares BK sont mis en évidence dans 1 cas. Les 2 cas restants montrent une nécrose de type caséeux (massive dans l'un, en traces dans l'autre) avec présence de poussières nucléaires et de cellules épithélioïdes en palissade. Aucun BK n'y a été mis en évidence. L'autopsie du premier de ces cas révèle un foyer tuberculeux pulmonaire en activité chez un enfant de six ans. Dans le deuxième, la biopsie hépatique permet d'orienter utilement la clinique dans un premier temps: ce n'est que 7 semaines plus tard que l'autopsie du cobaye confirme le diagnostic de tuberculose.

b) **Fibro-hyalinose**
L'examen microscopique fait apparaître sur 10 BF un ou plusieurs gra-

nulomes complètement fibrosés au voisinage d'autres granulomes moins évolués. Le diagnostic clinique est 7 fois celui de sarcoïdose et une fois celui de tuberculose. Deux cas demeurent d'étiologie inconnue. A 4 reprises, il s'agit d'une sarcoïdose suivie médicalement depuis plusieurs mois, voire plusieurs années.

c) **Inclusions cytoplasmiques**
Sur cinq biopsies hépatiques une ou plusieurs inclusions cytoplasmiques peuvent être mises en évidence à l'intérieur de cellules géantes. Quatre fois, il s'agit de corps astéroïdes (le diagnostic correspondant est chaque fois celui de sarcoïdose; un cas présente au moment de la biopsie simultanément une tuberculose). Le dernier cas révèle la présence de nombreux corps de Schaumann (le diagnostic clinique est celui de sarcoïdose).

3. Evolution (tableau 3)

Notre étude a porté sur 35 échantillons hépatiques (31 BF et 4 autopsies) provenant de 15 cas ayant subi chacun au moins deux examens anatomopathologiques. L'intervalle entre le premier et le dernier examen du foie varie de 2 semaines à 7 ans et 10 mois.

3.1. Onze patients, porteurs de granulomes tuberculoïdes hépatiques (GTH), ont subi au total 16 nouvelles biopsies de foie. Celles-ci permettent de constater:

a) **La persistance des GTH** dans 7 cas (64%)
Le diagnostic clinique est 3 fois celui de tuberculose (cas 1, 2, 8 du tableau 3), 2 fois celui de sarcoïdose (cas 9 et 14), 1 fois celui de cirrhose biliaire primitive (cas 3). Dans 1 cas l'étiologie reste inconnue (cas 13).

b) **La disparition des GTH dans 2 cas** (18%)
Le diagnostic clinique est 1 fois celui de fièvre Q (cas 4). Dans 1 cas, l'étiologie reste inconnue (cas 11).

c) **L'alternance de disparition et de réapparition des GTH** dans 2 cas (18%)
Le diagnostic clinique est 1 fois celui de sarcoïdose (cas 12). Dans 1 cas, l'étiologie reste inconnue (cas 15).

3.2. Quatre patients, porteurs de GTH. sont décédés (cas 5, 6, 7 et 10). L'examen post-mortem du foie permet de constater:

Tableau 3: Evolution des granulomes tuberculoïdes hépatiques dans 15 cas à l'aide de 35 examens (31 BF et 4 autopsies).

CAS NO	DIAGNOSTIC CLINIQUE	BF 1	BF 2	BF 3	BF 4	BF 5	BF 6
1	Tuberculose	E (1/2M)	E				
2	Tuberculose	G (1M)	G				
3	Cirrhose Biliaire primitive	G (1M)	G				
4	Fièvre Q	G (1M)	A				
5	Tuberculose	G (2M)	G (Autopsie)				
6	Tuberculose	G (4M)	G (Autopsie)				
7	Hodgkin	G (4M)	A (Autopsie)				
8	Tuberculose	E (4M)	E				
9	Sarcoïdose	G (4M)	G				
10	Etiologie inconue	E (7M)	A (Autopsie)				
11	Etiologie inconue (Affection aigüe)	G (7M)	A				
12	Sarcoïdose	G (8M)	A (8M)	G			
13	Etiologie inconue	G (2A)	G				
14	Sarcoïdose	G (2A)	G				
15	Etiologie inconue (Hépatite chronique)	E (9M)	A (2A) (4M)	G (13M)	A (7M)	A (2A) (10M)	E

Abréviations (voir tableau 3):

A: Aucun granulome tuberculoïde
E: Granulome à cellules épithélioïdes
G: Granulome à cellules épithélioïdes et à cellules géantes
Les chiffres entre parenthèses indiquent le temps écoulé entre 2 examens histologiques du foie (1M) = 1 mois, (1A) = 1 an.

a) **la persistance des GTH** dans 2 cas de tuberculose
b) **la disparition des GTH** dans 2 cas restants parmi lesquels figure 1 cas de Hodgkin.

4. Lésions hépatiques associées à la présence de GTH

Deux groupes peuvent être formés en raison de la présence ou de l'absence d'une maladie systémique cliniquement connue.

a) **Avec maladie systémique cliniquement connue.**
Cas 1: dans notre série 3 brucelloses ont causé des granulomes tuberculoïdes dans le foie. Dans l'un de ces cas, le parenchyme est le siège d'un certain remaniement: Il s'agit d'une biopsie chirurgicale chez une enfant âgée d'un an. Les espaces portes sont épaissis et montrent une forte infiltration de type lympho-plasmocytaire. Mal délimités, ils se prolongent dans le parenchyme voisin par un important tissu conjonctivo-inflammatoire. Dans et au voisinage de quelques espaces portes on peut noter la présence de petits granulomes formés de cellules épithélioïdes et de quelques cellules géantes.
Cas 2: Il s'agit d'une sarcoïdose pseudo-tumorale chez une femme de 56 ans. Le status opératoire montre une énorme hépatomégalie et un foie lobulé, parsemé de zones blanchâtres et dures. La première biopsie hépatique révèle la présence de nombreux granulomes tuberculoïdes entourés par un tissu fibreux riche en lymphoplasmocytes. La patiente est mise sous corticostéroïdes, une deuxième biopsie est effectuée huit mois plus tard: elle met en évidence une structure hépatique reconnaissable, avec des espaces portes agrandis, fibro-hyalinisés; on reconnaît ici et là quelques cellules géantes résiduelles mais on ne décèle pas de granulomes tuberculoïdes nets. On stoppe alors la cortisone et huit mois plus tard une troisième BF fournit une image histologique identique à la première. Depuis 5 ans, la patiente prend régulièrement des corticostéroïdes et n'a pas été réhospitalisée.

Cas 3: le diagnostic clinique est celui d'une sarcoïdose. L'examen microscopique du foie révèle l'existence d'une cirrhose micronodulaire et d'un petit granulome épithélioïde situé en plein parenchyme.

b) **Sans maladie systémique cliniquement connue.**

Cas 1: il se rapporte à une cirrhose biliaire primitive chez une femme de 56 ans. Sur deux biopsies faites à un mois d'intervalle, on a pu mettre en évidence plusieurs granulomes avec cellules géantes plurinucléées.

Cas 2: il illustre la lente évolutivitié d'une hépatite chronique persistante chez une femme de 44 ans (tableau 4). Sept BF sont pratiquées sur une durée de 7 ans et 10 mois. Trois, effectuées à plusieurs années d'intervalle, présentent en tout 6 granulomes tuberculoïdes. Les quatre autres biopsies ne montrent aucun granulome de ce type.

Cas 3: il s'agit d'un homme de 39 ans, souffrant cliniquement d'une hépatopathie chronique, chez lequel 2 biopsies hépatiques sont pratiquées à 4 mois de distance. Sur la première, on pose le diagnostic d'hépatite chronique de type persistant associée à un remaniement de la structure du foie. La deuxième biopsie, hormis une inflammation résiduelle, présente en plein parenchyme un assez gros granulome formé de cellules épithélioïdes, d'une cellule géante multinucléée et de quelques lymphocytes.

DISCUSSION

Fréquence

1,2% seulement de nos biopsies hépatiques mettent en évidence des granulomes tuberculoïdes. Ce pourcentage relativement bas par rapport aux chiffres publiés (3 à 10% suivant les auteurs, 1; 8; 12) peut être expliqué par plus d'un facteur:

a) Nous ne pratiquons pas systématiquement des coupes en série comme certains auteurs le conseillent (17).

b) La fréquence des granulomes tuberculoïdes hépatiques dépend en partie des critères adoptés par l'histologiste. Les critères utilisés pour ce travail sont restrictifs: la formation granulomateuse doit être suffisamment grande; la présence de cellules épithélioïdes est considérée comme nécessaire.

Tableau 4: Cas d'hépatite chronique persistante avec granulomes tuberculoïdes dans le foie.

Date des biopsies	Aspect granulomes	Inflammation espaces portes	Diagnostic histologique	Traitement corticoides
2.61	A	+ +	Hépatite chronique persistante	+
5.61	E	+ +		0
2.62	A	+ + +		+
6.64	G	+ + +		?
7.65	A	+ + +		Arrêt 3 semaines plus tôt
2.66	A	+ + +		Arrêt 2 semaines plus tôt
12.68	E	matériel insuffisant		?

Explications des signes:

A: Aucun granulome tuberculoïde
E: Granulome à cellules épithélioïdes.
G: Granulome à cellules épithélioïdes et à cellules géantes.

Etiologie

En ce qui concerne l'étiologie des granulomes tuberculoïdes hépatiques, nos résultats concordent avec ceux d'autres travaux (2, 8, 10, 11, 12, 13, 22, 28, 29, 40). Ils mettent en évidence la primauté de la tuberculose et de la sarcoïdose. On sait bien la fréquence avec laquelle ces 2 affections se manifestent au niveau hépatique: suivant les auteurs 50 à 90% pour la sarcoïdose (1, 8, 27) et 10 à 30% pour la tuberculose (1, 4, 5, 8, 27, 36). Les travaux publiés sur les GTH font régulièrement état d'un groupe de granulomes d'étiologie indéterminée (12, 25). Il semble cependant que des investigations intensives prolongées permettent le plus souvent de trouver la cause de l'affection (9, 13). Dans notre série deux des quatre cas (= 11 BF) demeurés sans étiologie malgré des recherches cliniques approfondies présentent histologiquement une hépatite chronique. Nous les discuterons dans le dernier chapitre.

Caractères histologiques particuliers

Du point de vue morphologique, un agent causal n'est qu'exceptionnellement retrouvé à l'intérieur de la lésion. Ce fait pourrait être dû, soit à l'insuffisance de nos techniques, soit à la disparition de l'agent au moment de l'examen. La conception immunologique actuelle du GTH le rattache à une hypersensibilité de type retard.
Du point de vue du diagnostic seule la présence de bacilles de Koch dans le granulome ou à son voisinage reste un critère absolu (19, 44). Les autres critères histologiques ne sont que relatifs, leur signification histologique reste à démontrer. La nécrose fibrinoïde et plus encore la nécrose caséeuse semblent être plus fréquentes dans la tuberculose mais d'autres étiologies peuvent en être responsables (26). Une étude du granulome tuberculoïde au microscope électronique montre qu'à un certain moment les cellules épithélioïdes fusionnent entre elles pour donner naissance aux cellules géantes. Les inclusions cytoplasmiques pourraient être des restes de paroi partiellement lysées au moment de cette fusion (3, 38). Elles n'ont donc aucune spécificité en soi, bien qu'il semble qu'on les retrouve plus fréquemment dans la sarcoïdose que dans la tuberculose (14, 15, 16, 26, 41). Enfin de nombreux auteurs ont remarqué que l'on trouve plus fréquemment des granulomes fibro-hyalinisés dans la sarcoïdose que dans d'autres affections granulomateuses (30, 35, 39). L'étude du granulome sarcoïdosique au microscope électronique a pu mettre en évidence autour des vaisseaux et dans les espaces intercellulaires intraganulomateux et périgranulomateux des modifications de la substance fondamentale du tissu conjonctif (présence d'une subs-

tance hyaline, d'une substance amyloide-like et de dépôts de fibrine (3)). D'autres études ont montré qu'une substance hyaline était formée à l'intérieur de cellules du système réticulo-endothélial devenues pathologiques (avec ou sans relation avec une hypergammaglobulinémie (42)). Après un certain temps, cette substance apparaît dans le milieu extracellulaire. Finalement, les cellules productrices se lysent et disparaissent faisant place à un tissu fibro-hyalin. Ces différentes modifications de la substance fondamentale se retrouvent fréquemment dans les processus pathologiques de type immunitaire. La grande fréquence de l'atteinte hépatique dans la sarcoïdose, son évolution silencieuse, les difficultés de son diagnostic et de son traitement, peuvent expliquer la plus grande fréquence des granulomes fibro-hyalinisés dans cette affection.
En résumé, si les différents aspects morphologiques du GTH sont décevants du point de vue du diagnostic étiologique, ils nous aident cependant à mieux comprendre la morphogénèse des lésions observées.

Evolution (cf. tableau 3).

1. Chez onze patients, porteurs de GTH, une nouvelle BF permet de retrouver les granulomes existants dans 7 cas (64%) confirmant ainsi chaque fois la persistance de la maladie causale.
2. Chez deux patients (= 18%) les GTH ne sont pas retrouvés lors de la nouvelle biopsie hépatique: l'étude du dossier clinique montre que cette disparition correspond à la guérison clinique d'une affection aiguë, dont une fièvre Q.
3. Chez deux patients (= 9 BF) les GTH réapparaissent après avoir disparu pendant des périodes plus ou moins longues (cas 12 et 15). Seul un examen attentif des données cliniques permet de faire la différence à la BF entre un résultat vraiment négatif, témoin de la disparition des GTH, d'avec un "faux négatif" dû à un défaut d'échantillonage (33). Quatre fois un traitement à long terme par les corticostéroïdes peut être mis en cause. Plusieurs auteurs ont en effet émis l'hypothèse que les corticostéroïdes peuvent interférer dans la formation des granulomes tuberculoïdes (20, 21, 35).
4. Deux patients de notre série, porteurs de GTH, sont décédés sans qu'on puisse retrouver les granulomes à l'autopsie, respectivement 4 et 7 mois après la biopsie. (Cas 7: maladie de Hodgkin; cas 10: maladie de Budd-Chiari sans étiologie granulomateuse connue). La disparition des GTH à l'examen post-mortem du foie reste mystérieuse. Dans le premier cas, il se pourrait que les GTH soient apparus dans le foie qu'à certains stades de la maladie seulement (25). Dans le 2ème cas, la guérison d'une maladie granulomateuse non identifiée cliniquement ne peut être exclue.

En résumé, l'évolution du granulome tuberculoïde hépatique semble dépendre avant tout de l'évolution clinique de l'affection causale. La disparition de ces granulomes pose parfois un problème délicat que même l'examen post-mortem du foie ne permet pas toujours de résoudre.

Lésions hépatiques associées

Dans notre étude les GTH coexistent parfois avec d'autres lésions du foie. Deux points peuvent être discutés suivant la présence ou l'absence d'une maladie granulomateuse systémique, connue cliniquement.

1. **Avec maladie systémique cliniquement connue**

a) La tendance cirrhogène de la maladie de Bang est bien documentée (23, 32, 37). Les GTH ne jouent ici aucun rôle dans le remaniement: ils restent symptomatiques de la maladie de base (23, 24, 42).

b) La fibrose importante que nous avons observée dans un de nos cas de sarcoïdose peut être en partie expliquée par l'évolution cicatricielle des granulomes.

c) Dans un autre cas de sarcoïdose, l'examen histologique du foie a révélé l'existence d'une cirrhose micronodulaire et d'un granulome tuberculoïde. Bien que dans ce cas les 2 processus soient indépendants l'un de l'autre, il n'est pas exclu que la cirrhose puisse être à l'occasion responsable de la formation de GT dans le foie (1, 23, 25).

2. **Sans maladie systémique cliniquement connue**

La cirrhose biliaire primitive (7, 34, 43) est une cause connue de GTH. Il n'en va pas de même de l'hépatite chronique sous ses différentes formes. Dans deux cas de notre série où l'existence d'une maladie granulomateuse de système paraît cliniquement très peu probable, une hépatite chronique est associée à la présence de GT dans le foie. Cette association est vraisemblablement plus qu'une coïncidence.

BIBLIOGRAPHIE

1) Bloch A., Hofstetter J.R.
Les granulomes hépatiques
Praxis **58**, 248-253 (1969)

2) Bock H.E., Oldershausen J.F.
Zur Klinik der sogenannten granulomatösen Hepatopathien
Klin. Wschr. **33**, 985-996 (1955)

3) Bouteille M., Kalifat S.R., Delarue J.
Etude ultrastructurale des altérations cellulaires et extracellulaires dans le granulome sarcoïdosique.
La sarcoïdose, Masson ed. Paris 1966 pp. 71-88

4) Brunner K., Hämmerli U.P.
Die blinde Leberbiopsie als zuverlässiges Mittel zur Frühdiagnose des Miliartuberkulose.
Dtsch. med. Wschr. **89**, 657-664 (1964)

5) Camain R.
Image de primo-infection au BCG observée par ponction-biopsie chez le nourrisson africain.
Bull. Acad, nat. Med. **140**, 249-260 (1956)

6) Cheitlin M.D.
Portal hypertension in hepatic sarcoïdosis
Gastroenterology **38**, 60-69 (1960)

7) Deborah D.
Auto-immune aspects of liver diseases.
Brit. med. Bull. **28**, 145-148 (1972)

8) Eisenburg J.
Ueber die sogenannte granulomatöse Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. **92**, 749-755 (1967)

9) Fitzgerald M., Towers R.
Granulomatous hepatitis of obscure etiology
Quart. J. Med. **40**, 371-384 (1971)

10) Franck B.B., Raffensperger E.C.
Hepatic granulomata
Arch. int. Med. **115**, 223-233 (1965)

11) Gros H.
Bemerkungen zu klinischen Problemen der granulomatösen Hepatitis
Wien. Z. inn. Med. **49**, 151-158 (1968)

12) Guckian J.C., Perry J.E.
Granulomatous hepatitis
Ann. int. Med. **65**, 1081-1099 (1966)

13) Guckian J.C., Perry J.E.
Granulomatous hepatitis of unknown etiology
An etiologic and functionnal evaluation.
Amer. J. Med. **44**, 207-215 (1968)

14) Gusek W.
Histologische und vergleichende ME Untersuchungsergebnisse zur Zytologie, Histogenese und Struktur des tuberculösen und tuberkuloïden Granuloms.
Med. Welt. **15**, 850-866 (1964)

15) Gusek W.
Ueber die Ultrastruktur und Natur der Epithelioïdzellen.
Frankfurt Z. Path. **69**, 685-693 (1959)

16) Gusek W.
Histologie und ME komparative Zytologie tuberkulöser und epithelioïdzelliger Granulome
Fortschr. Tuberkforsch. **14**, 97-105 (1965)

17) Haex A.J. Beek C.
Tuberculosis and aspiration liver biopsy.
De Erven F. Bohn Haarlem 1955

18) Hamperl H.
Ueber Retothelknötchen in Leberpunktaten von tuberkulösen Kranken.
Klinik. Wschr. **31**, 681-683 (1953)

19) Healey R.J., Leff A.H., Rosenak B.D.
Needle biopsy in tuberculosis of the liver with culture and acid fast bacilli, a case report.
Amer. J. Digest. Dis **4**, 638-641 (1959)

20) Hofstetter J.R.
L'hépatite persistante
Helv. med. Acta **30**, 545-550 (1963)

21) Hofstetter J.R.
Forme amyotrophique de la sarcoïdose.
Traitement à la prednisone.
La sarcoïdose, Masson ed. Paris 1966, pp. 678-682

22) Iversen K., Christoffersen P., Poulsen H.
Epithelioid cell granulomas in liver biopsies.
J. gastro-ent. scand. suppl. 7, 61-67 (1970)

23) Kalk H.
Cirrhose und Narbenleber
Enke, Stuttgart 1954 pp. 37-38

24) Klatskin G.
The syndrome of sarcoidosis, psoriasis and gout.
Ann. Med. **57**, 1018-1028 (1962)

25) Klatskin G., Yesner R.
Hepatic manifestations of sarcoidosis and other
granulomatous diseases.
Yale J. Biol. Med. **23**, 207-248 (1950)

26) Lennert P.
Pathologie der Halslymphknoten
Springerverlag, Berlin 1964 pp. 24-40

27) Magnenat P.
Intérêt de la ponction hépatique dans le diagnostic de certaines formes de tuberculose et de sarcoïdose.
Helv. med. Acta. **22**, 427-431 (1955)

28) Merillon H.
Les granulomes hépatiques.
Rev. Int. Hepat. **16**, 1121-1130)1966)

29) Noenink F.
Les granulomes du foie
Acta gastr. ent. belg. **24**, 671-681 (1961)

30) Obel A.L., Löfgren S.
Pathogenesis of hyalin formation in sarcoidotic lymphnodes
Acta. med. scand. **176**, 27-32 (1964)

31) Petite F.
Agammaglobulinémie primitive de l'adulte et granulomatose hépatique.
Sem. Hop. Paris **44**, 3263-3270 (1968)

32) Popper H., Schaffaer, F.
Liver structure and function
Mc, Graw Hill Book Company
New-York 1957, pp. 551-568

33) Schmid M.
Die diagnostische Bedeutung der Leberpunktion.
Schw. med. Wschr, **38**, 1370-1394 (1963)

34) Sherlock S.
Krankheiten der Leber und der Gallenblase
4 Aufl. München 1968, pp. 578-588

35) Siltzbach E.
Significance and specificity of the Kveimreaction.
Acta medica scand. **176**, 74-78 (1964)

36) Singh A.
Needle biopsy of the liver
Arch. Int. Med. **105**, 424-427 (1960)

37) Spink W.W.
Histopathology of the liver in human brucellosis.
J. Lab. clin. Med. **34**, 40-58 (1949)

38) Sutton J.S., Weiss L.
Transformation of monocytes in tissue culture into macrophages, epithelioid cell and multinucleated giant cells. An electron microscope study.
J. Cell Biology 28, 303-332 (1966)

39) Teilum O.
Allergic hyperglobulinosis and hyalinosis (paraamyloidosis) in the reticulo-endothelial system in Boeck's sarcoid and other conditions. A morphologic immunity reaction.
Amer. J. Path. **24**, 389-397 (1948)

40) Wagoner G.P., Antony A., Gall E., Schiff L.
Needle biopsy of the liver.
Experiences with hepatic granulomas.
Gastroenterology **25**, 487-494 (1953)

41) Wanstrup H.
Sarcoidosis, ultrastructural investigation on epithelioid cell granulomas.
Acta. Path. Microbiol. Scand. **66**, 169-178 (1966)

42) Wildhirt E.
Granulomatöse Hepatitis.
Wien. Z. inn. Med. **49**, 139-141 (1968)

43) Wright R.
Chronic hepatitis
Brit. med. Bull. **28.2**, 120-124 (1972)

44) Yamagughi B.T.
Fluorescence stain for tubercle bacilli in histologic sections. Diagnosis efficency in granulomatous lesions of the liver.
Amer. J. Clin. Path. **43**, 184-187 (1965)